



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

Offenlegungsschrift

(10) DE 101 23 574 A 1

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 401/12

Ao4
C 07 D 401/14

C 07 D 409/12

C 07 D 409/14

(21) Aktenzeichen: 101 23 574.7

(22) Anmeldetag: 8. 5. 2001

(23) Offenlegungstag: 28. 11. 2002

(71) Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:

Huth, Andreas, 12437 Berlin, DE; Krüger, Martin, 13465 Berlin, DE; Ernst, Alexander, 10777 Berlin, DE; Thierauch, Karl-Heinz, 14169 Berlin, DE; Haberey, Martin, 12169 Berlin, DE; Menrad, Andreas, 16515 Oranienburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Selektive Anthranylamid-Derivate als VEGFR II Inhibitoren

(57) Es werden selektive Anthranylamid-Derivate als VEGFR-II-Inhibitoren, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als bzw. bei Psoriasis, Kaposi's Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohn's disease, Hodgkin's disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis.



(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 101 23 574 A 1**

(5) Int. Cl. 7:
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
C 07 D 409/12
C 07 D 409/14

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(21) Aktenzeichen: 101 23 574.7
(22) Anmeldetag: 8. 5. 2001
(43) Offenlegungstag: 28. 11. 2002

(72) Erfinder:
Huth, Andreas, 12437 Berlin, DE; Krüger, Martin,
13465 Berlin, DE; Ernst, Alexander, 10777 Berlin,
DE; Thierauch, Karl-Heinz, 14169 Berlin, DE;
Haberey, Martin, 12169 Berlin, DE; Menrad,
Andreas, 16515 Oranienburg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Selektive Anthranylamid-Derivate als VEGFR II Inhibitoren

(57) Es werden selektive Anthranylamid-Derivate als VEGFR-II-Inhibitoren, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als bzw. bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiobroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artheriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reo-
clusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis.

R ¹⁰ und R ¹¹ für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl oder mit Halogen oder mit der Gruppe -OR ¹⁴ oder -NR ¹⁰ R ¹¹ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl stehen, oder	
R ¹⁰ und R ¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R ¹²) enthalten kann,	5
R ¹² für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Aryl steht,	
R ¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,	10
R ¹⁴ für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₁ -C ₆ -Cycloalkyl steht und	
R ¹⁵ und R ¹⁶ für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder für die Gruppe -NR ¹⁰ R ¹¹ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze, die oben aufgeführten Nachteile überwinden.	10
[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen.	
[0010] Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, sind im allgemeinen weniger toxisch und besser verträglich.	15
[0011] Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.	
[0012] Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.	20
[0013] Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkytringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.	
[0014] Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.	25
[0015] Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.	
[0016] Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2-6, bevorzugt 2-4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.	30
[0017] Der Arylrest hat jeweils 6-12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.	
[0018] Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromatengenannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromatengenannt: Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.	35
[0019] Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C ₁₋₄ -Alkoxy, mit C ₁₋₄ -Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₄ -Alkyl.	
[0020] Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxymethyl-amino-methan, Aminopropanediol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butanol.	40
[0021] Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u. a.	45
[0022] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.	
[0023] Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,	50
E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,	
F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,	
G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,	
wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,	
X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkyloxy oder C ₁₋₆ -Carboxyalkyl steht,	55
R ¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl, Halo-C ₁₋₆ -alkyl oder mit der Gruppe -SO ₂ R ³ , OR ⁷ , -R ⁷ oder -PO(OR ⁸)(OR ⁹) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,	
R ² für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C ₁₋₆ Alkyl, C ₁₋₆ Alkoxy, Halo-C ₁₋₆ Alkyl oder mit der Gruppe -OR ⁵ , -SR ⁴ , -SOR ⁴ oder -SO ₂ R ³ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR ¹³ , -CONR ¹⁰ R ¹¹ , -SR ⁴ , -SOR ⁴ , -SO ₂ R ³ , -SCN, -PO(OR ⁸)(OR ⁹), -CH=CH-COR ¹⁵ oder -C≡C-R ⁶ steht,	60
R ³ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR ¹⁰ R ¹¹ steht,	
R ⁴ für C ₁₋₆ Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,	
R ⁵ für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl oder Halo-C ₃ -C ₆ -Cycloalkyl steht,	65
R ⁶ für Wasserstoff, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Tri-C ₁₋₆ -alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe -NR ¹⁰ R ¹¹ oder -COR ¹⁶ steht,	
R ⁷ für C ₁ -C ₁₂ -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH ₂) ₂ NR ¹⁰ R ¹¹ , -CH ₂ CN, oder -CH ₂ CF ₃ steht,	

- R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,
R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder mit Halogen oder mit der Gruppe -OR¹⁴ oder -NR¹⁰R¹¹ substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl stehen, oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹²)-enthalten kann,
- 5 R¹² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,
R¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Cycloalkyl steht und
10 R¹⁵ und R¹⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- [0024] Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
15 F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
X für Wasserstoff oder Halogen steht,
R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Aralkyloxy,
20 C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R³, OR⁷, -R⁷ oder -PO(OR⁸)(OR⁹) substituiertes Hetaryl steht,
R² für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R³ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R³, -SCN, -PO(OR⁸)(OR⁹), -CH=CH-COR¹⁵ oder -C≡C-R⁶ steht,
R³ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ steht,
25 R⁴ für C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,
R⁵ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Tri-C₁-C₆-alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ oder -COR¹⁶ steht,
R⁷ für C₁-C₁₂-Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹, -CH₂CN, oder -CH₂CF₃ steht,
30 R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,
R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder mit Halogen oder mit der Gruppe -OR¹⁴ oder -NR¹⁰R¹¹ substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl stehen, oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹²)-enthalten kann,
35 R¹² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,
R¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Cycloalkyl steht und
R¹⁵ und R¹⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- [0025] Hervorragende Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D für die Gruppe -C-X steht,
E für die Gruppe -C-X steht,
F für die Gruppe -C-X steht,
40 G für die Gruppe -C-X steht,
X für Wasserstoff steht,
R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R³, OR⁷, -R⁷ oder -PO(OR⁸)(OR⁹) substituiertes Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin steht,
45 R² für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R³ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R³, -SCN, -PO(OR⁸)(OR⁹), -CH=CH-COR¹⁵ oder -C≡C-R⁶ steht,
R³ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ steht,
R⁴ für C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,
50 R⁵ für C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht,
R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Tri-C₁-C₆-alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ oder -COR¹⁶ steht,
R⁷ für C₁-C₁₂-Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹, -CH₂CN, oder -CH₂CF₃ steht,
R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,
55 R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder mit Halogen oder mit der Gruppe -OR¹⁴ oder -NR¹⁰R¹¹ substituiertes C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl stehen, oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹²)-enthalten kann,
R¹² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,
60 R¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Cycloalkyl steht und
R¹⁵ und R¹⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹

stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

[0026] Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

D für die Gruppe -C-X steht,

E für die Gruppe -C-X steht,

F für die Gruppe -C-X steht,

G für die Gruppe -C-X steht,

X für Wasserstoff steht,

R¹ für Isochinolin steht,

R² für Pyridin oder Thienyl oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹ oder -CH=CH-R⁶ steht,

R⁶ für Wasserstoff oder Tri-C₁₋₆-alkylsilyl steht,

5

R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 6gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff-Atom enthalten kann und

R¹³ für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl oder Benzyl steht,

bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

10

[0027] Die erfundungsgemäßen Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen. Die Medikation mit den erfundungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.

15

[0028] Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfundungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

20

[0029] Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

25

[0030] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

[0031] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

30

[0032] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Kaposis Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reoocclusion von Gefäßen nach Ballonkathererbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offthalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

35

[0033] Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfundungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

40

[0034] Ferner kann mit den erfundungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

45

[0035] Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0036] Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Psoriasis, Kaposis Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reoocclusion von Gefäßen nach Ballonkathererbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offthalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

50

[0037] Ferner kann mit den erfundungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

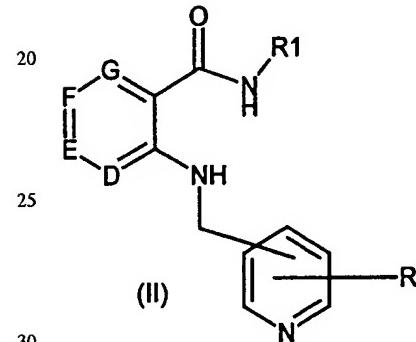
55

[0038] Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

60

65

- [0039] Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.
- [0040] Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.
- 5 [0041] Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talcum und/oder Kohlenwas-
serstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch
in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere
Geschmacksstoffe beigefügt ist.
- 10 [0042] Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und
Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–1000 mg,
vorzugsweise 50–200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren
Tagesdosen gegeben werden kann.
- 15 [0043] Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
Erfindung.
- 15 [0044] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispiels-
weise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen For-
mel II,



worin D, E, F, G und R¹ die in der allgemeinen Formel 1 angegebenen Bedeutungen haben und R ein Halogen oder ein O-Sulfonat, wie z. B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom, ein O-Trifluormethansulfonat oder O-Methylsulfonat bedeutet,

- a. mit geeignet substituierten terminalen Alkenen in einer Heck Reaktion (cf. "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press 1985, New York, S. 179ff.) oder mit Vinylboronsäuren oder Vinylboronsäureestern in einer Suzuki-Reaktion (cf. Tetrahedron Lett. 1983, 39, 3271ff.) oder mit Vinylstannanen in einer Stille-Reaktion (cf. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1771) umgesetzt wird, oder
- b. mit beliebig substituierten terminalen Alkinen beispielsweise nach der Methode von Stephens-Castro (cf. J. Org. Chem. 1963, 28, 3313ff.) oder Palladium-katalysiert nach der Methode von Sonogashira (cf. "Comprehensive Organic Synthesis: Carbon-Carbon σ-Bond Formation", Pergamon Press 1991, Oxford UK, Volume 3, S. 551ff.) gekuppelt wird, oder
- c. mit Aryl- und Hetarylborosäuren oder deren Estern in einer Suzuki-Reaktion (cf. Acc. Chem. Res. 1991, 63, 419ff. oder J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020ff.), oder mit Aryl- und Hetarylstannanen in einer Stille-Reaktion (cf. Angew. Chem. 1986, 98, 504ff. oder Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2411ff.) oder mit Aryl- und Hetaryl-Gri-
gnardverbindungen oder den analogen Zinkorganischen Derivaten in einer Negishi-Reaktion (cf. "Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction" Eds. Diederich/Stang, Wiley-VCH 1998, New York, Chapter 1 oder auch J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719ff.) gekuppelt wird, oder
- d. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid in Gegenwart des entsprechenden Alkohols (cf. "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press 1985, New York, S. 352ff. oder Synth. Comm. 1997, 27, 515ff.) den entsprechenden Carbonsäureester über-
führt wird, oder
- e. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid-Wasser Gemischen in die entsprechende Carbonsäure überführt wird (cf. J. Org. Chem. 1981, 46, 4614ff.). Durch Verseifung der Carbonsäureester können ebenfalls die Carbonsäuren erhalten werden, oder
- f. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid in Gegenwart von Aminen die entsprechenden Carbonsäureamide hergestellt werden (cf. "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press 1985, New York, S. 352ff., Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3383ff.). Die Synthese der Carbonsäureamide kann ebenfalls aus Carbonsäureestern erfolgen; besonders bewährt hat sich hier die Methode nach Weinreb (cf. Tetrahedron Lett. 1977, 17, 4171ff., J. Org. Chem. 1995, 60, 8414ff.). Die Carbonsäureamide können ebenfalls aus den unter e) hergestellten Carbonsäuren synthetisiert werden; dazu stehen grundsätzlich alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung (cf. Synthesis 1972, 453–63 oder "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH 1989, New York, 972–6). Beispielsweise kann die entsprechende Carbonsäure in aprotischen polaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Dimethylformamid, über ein aktiviertes Carbonsäurederivat, beispielsweise erzeugt durch Zugabe von Carbonyldiimidazol, bei Temperaturen zwischen 0–120°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, mit Aminen umgesetzt werden, oder
- g. mit Thioalkylen, -arylen und -hetarylen direkt, in Gegenwart von Basen, wie beispielsweise Kaliumhydrid oder Kaliumtertiärbutanolat oder Übergangsmetallen, wie beispielsweise Kupferspänen, Kupferchlorid oder -bromid oder Palladiumdichlorid in aprotischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dimethylformamid, N-Methylpyrroli-

don, Dimethylsulfoxid oder Xylol bei Temperaturen zwischen 20–200°C das entsprechende Sulfid überführt wird. Die Durchführung der Reaktion in einer Mikrowellenapparatur kann sich dabei als vorteilhaft erweisen (cf. Tetrahedron 1983, 39, 4153ff.). Die Herstellung von 2-Thiosubstituierten Pyridyllderivaten kann auch leicht aus dem 2-Pyridonderivat nach Thionylierung mit Phosphorpentasulfid (cf. Bull. Soc. Chim. Fr.; 1953; 1001ff.) oder Lawesson-Reagenz (Tetrahedron 1984, 40, 2047ff.) und anschließender Alkylierung mit Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit Alkyliodiden (cf. J. Org. Chem. 1999; 64, 7935–9) oder Alkylsulfonaten, vorzugsweise Alkyltrifluormethylsulfonaten, erfolgen.

h. Durch Oxidation der Sulfide mit gängigen Oxidationsmitteln wie beispielsweise Wasserstoffperoxid, Natrium-periodat, Teritiärbutoxyhypochlorit, Natriumchlorit, Metachlorperbenzoësäure, Trifluorperessigsäure, Dimethyldioxiran, Cerammoniumnitrat oder Salpetersäure (cf. "Oxidations in Organic Chemistry", ACS Washington 1990, S. 252–63) in Lösungsmitteln, wie beispielweise Dichlormethan, Dichloethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Diglym, Tetraglym oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels können die entsprechenden Sulfoxide erhalten werden. Die so erhaltenen Sulfoxide können weiter zu den entsprechenden Sulfonen oxidiert werden; dieses wird beispielsweise durch Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat, Natriumperborat oder Kaliumhydrogenpersulfat (cf. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287ff.) in Lösungsmitteln, wie beispielweise Dichlormethan, Dichloethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels erreicht. Die Behandlung von Sulfiden mit einem Überschuß der oben aufgeführten Oxidationsmittel führt direkt zu den entsprechenden Sulfonen (cf. "The chemistry of sulphones and sulfoxides" in Patai, Wiley 1988, New York, S. 165–231).

i. Durch Oxidation der unter g) erhaltenen Thiole können die Chlorsulfonate hergestellt werden; besonders bewährt haben sich hier die Oxidation mit Chlor in wäßriger Salzsäure (cf. J. Org. Chem. 1999; 64, 5896–903) oder Tetrachlorkohlenstoff (cf. J. Med. Chem. 2000, 43, 843–58) oder mit Natriumhypochlorit in Schwefelsäure (cf. Tetrahedron Asymm. 1997; 8; 3559–62).

j. Durch Umsetzung mit einem Gemisch aus Kupferrhodanit und Kaliumrhodanit in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Diglym, Tetraglym, N-Methylpyrrolidinon können die entsprechenden Thiocyanate erhalten werden (cf. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1989, 81ff). Aus diesen wiederum können durch Oxidation mit Hypochlorit die entsprechenden Sulfonsäurechloride erhalten werden.

k. Durch Umsetzung der unter i) aufgeführten Chlorsulfonate mit Aminen, in Lösungsmitteln, wie beispielweise Dichlormethan, Dichloethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Acetonitril, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, N,N-Dimethylacetamid, Dimethoxyethan oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, können die entsprechenden Sulfonamide erhalten werden (cf. Tetrahedron 2000, 56, 8253–62).

l. Durch Hydrolyse der unter i) erhaltenen Chlorsulfonate in Wasser oder wäßriger Lauge bei Temperaturen zwischen 5° und 100°C werden die entsprechenden Sulfonsäuren erhalten.

m. Durch Palladium-katalysierte Umsetzung mit O,O-Dialkylphosphonaten in aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Toluol in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bei Temperaturen zwischen 0° und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt bei 80°C, können die entsprechenden Phosphonate erhalten werden (cf. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1982, 55, 909ff.).

n. Durch Metallierung, beispielsweise mit n-Butyllithium, sec-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methylolithium, Lithiumdiisopropyramid oder Ethylmagnesiumbromid, in aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen –100°C und 0°C, vorzugsweise bei –78°C in Tetrahydrofuran und Reaktion mit Isocyanaten können die entsprechenden Carbonsäureamide erhalten werden.

o. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit Carbamoylchloriden können die entsprechenden Carbonsäureester erhalten werden.

p. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit Dimethylformamid, Ethylformiat oder N-Formylmorpholin können die entsprechenden Aldehyde erhalten werden.

q. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit Alkylhalogeniden oder Alkylsulfonaten, vorzugsweise Alkyliodide oder Alkyltrifluormethansulfonate, können die entsprechenden Pyridylalkylderivate ergeben.

r. Durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen Palladium-, Nickel- oder Rhodiummetall oder Salze dieser Metalle, beispielsweise Palladium auf Aktivkohle in polar-protischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, wie beispielsweise Methanol-Eisessig können die unter a) hergestellten Pyridylalkene und die unter b) hergestellten Pyridylalkine in die entsprechenden Pyridylalkane übergeführt werden.

[0045] Die Reihenfolge der Verfahrensschritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen

[0046] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

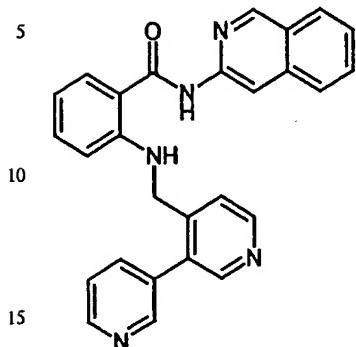
55

60

65

Beispiel 1

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(pyridin-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid

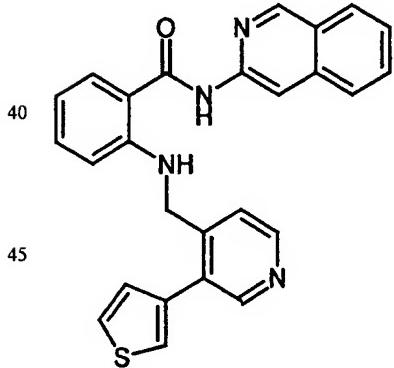


[0047] 94 mg (0,22 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid werden in 3,7 ml Toluol nacheinander mit 0,73 ml Ethanol, 0,36 ml einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung, 6 mg Palladium(o)-tetraakis-triphenylphosphin und 32 mg Pyridin-3-boronsäure versetzt und 6,5 Stunden auf 120°C Badtemperatur erwärmt.
Es wird dann mit Wasser auf 25 ml verdünnt und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die gesammelte Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid, Ethanol = 10 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 45 mg (47% der Theorie) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(pyridin-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid als Harz.
1H-NMR (d6-DMSO): 10.68 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, J = 3.8, 1H), 8.57 (d, J = 5.1, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11–7.94 (m, 4H), 7.85 (d, J = 7.6, 1H), 7.74 (t, J ≈ 7.3, 1H), 7.59–7.47 (m, 3H), 7.23 (t, J ≈ 7.5, 1H), 6.63 (t, J ≈ 7.5, 1H), 6.39 (d, J = 8.3, 1H), 4.45 (d, J = 5.0, 2H).
MS (Cl-NH₃): 432 (80%, [M + H]⁺)

30 Beispiel 2

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(thien-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid

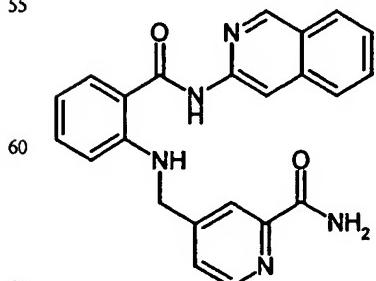
[0048] In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1 wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(thien-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid hergestellt:



50 MS (Cl-NH₃): 437 (100%, [M + H]⁺)

Beispiel 3

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-aminocarbonylpyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid



[0049] 130 mg (0,34 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-cyanopyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid mit 126 mg Kaliumcarbonat und 0,25 ml Wasserstoffperoxid (30%ig) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit Wasser versetzt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Rückstand wird

in einem Gemisch aus Methylenchlorid/Ethanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhält 96 mg (71% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid vom Schmelzpunkt: 200°C.
 1H-NMR (d6-DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.7, 1H), 8.25 (br.s, 1H), 8.10–8.04 (m, 3H),
 7.95 (d, J = 8.0, 1H), 7.88 (d, J = 6.9, 1H), 7.74 (t, J ≈ 7.4, 1H), 7.63–7.57 (m, 3H), 7.25 (t, J ≈ 7.0, 1H), 6.64 (t, J ≈ 7.5,
 1H), 6.54 (d, J = 8.4, 1H), 4.62 (br.d, J = 5.5, 2H).
 MS (EI): 397 (38%, [M]⁺)

5

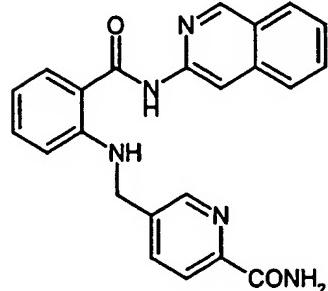
Beispiel 4

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-5-yl)-methylamino]-benzoësäureamid

10

[0050] In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 3 wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-5-yl)-methylamino]-benzoësäureamid

15



20

hergestellt.

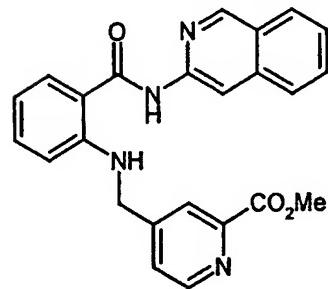
25

MS (ESI): 398 (78%, [M + H]⁺)

Beispiel 5

30

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid



35

40

[0051] 20 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid (0,05 mmol), 1,6 mg (0,003 mmol) Bis(diphenylphosphin)ferrocen (DPPF), 0,35 mg (0,0015 mmol) Palladium(II)acetat, 14 µl (0,1 mmol) Triethylamin werden in einem Gemisch aus 1 ml Methanol und 1 ml Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden im Autoclaven unter CO-Atmosphäre (3 bar) bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingeengt und über Kieselgel mit Hexan : EtOAc = 3 : 7 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 12 mg (58% der Theorie) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid.
 1H-NMR (CDCl₃): 9.12 (br.s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 5.1, 1H), 8.36 (br.s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5, 1H), 7.81 (d, J = 8.5, 1H), 7.71 (d, J = 7.7, 1H), 7.64 (t, J ≈ 7.8, 1H), 7.49–7.44 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 1H), 6.68 (t, J ≈ 7.8, 1H), 6.42 (d, J = 8.0, 1H), 4.50 (br.s, 2H), 3.93 (s, 3H).
 MS (ESI): 413 (100%, [M + H]⁺)

45

50

55

Beispiel 6

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-benzylxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid

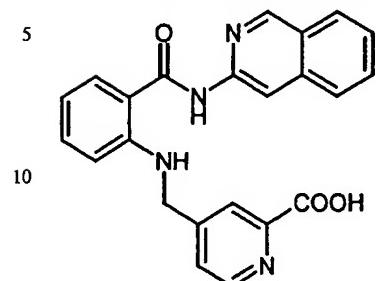
[0052] In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 5 wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-benzylxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid hergestellt.
 1H-NMR (CDCl₃): 9.00 (s, 1H), 8.76 (br.s, 1H), 8.68 (d, J = 5.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (t, J ≈ 6.1, 1H), 8.14 (s, 1H),
 7.91 (d, J = 7.9, 1H), 7.85 (d, J = 8.0, 1H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.53–7.46 (m, 4H), 7.38–7.25 (m, 4H), 6.73 (t, J ≈ 7.2,
 1H), 6.48 (d, J = 7.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (d, J = 6.0, 2H).
 MS (Cl-NH₃): 489 (85%, [M + H]⁺)

60

65

Beispiel 7

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid



- 15 a. 20 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid (0,05 mmol) werden in einem Gemisch aus 1 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol mit 10.2 mg (0,25 mmol) Lithiumhydroxyd in Wasser versetzt und 4 Stunden bei 22°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingeengt und über Kieselgel mit Toluol : Essigsäure : Wasser 10 : 10 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 14 mg (69% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid.

20 b. 433 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-brompyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid (1 mmol), 50 mg (0,09 mmol) Bis(diphenylphosphin)ferrocen (DPPF), 10 mg (0,045 mmol) Palladium(II)acetat, 280 µl (2 mmol) Triethylamin werden in einem Gemisch aus 5 ml Wasser und 10 ml Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden im Autoclaven unter CO-Atmosphäre (3 bar) bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingeengt, in Dichlormethan gelöst, mit Aktivkohle versetzt, erhitzt, filtriert und eingeengt. Der erhaltene Feststoff wird aus Dichlormethan umkristallisiert. Man erhält 283 mg (71% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid.

25

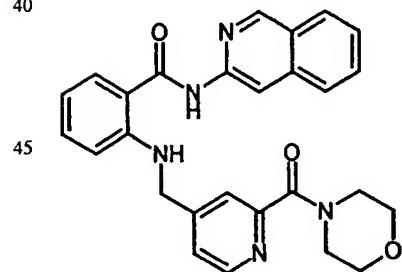
30 1H-NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.9$, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (br.t, $J \approx 6.0$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$, 1H), 7.87 (d, $J = 6.8$, 1H), 7.74 (t, $J \approx 7.5$, 1H), 7.60–7.54 (m, 2H), 7.25 (t, $J \approx 7.0$, 1H), 6.65 (t, $J \approx 7.6$, 1H), 6.54 (d, $J = 8.4$, 1H), 4.62 (br.d, $J = 5.5$, 2H). Ein Proton wird nicht beobachtet oder ist verdeckt.

35 MS (Cl-NH₃): 399 (75%, [M + H]⁺)

Schmelzpunkt: 185°C

Beispiel 8

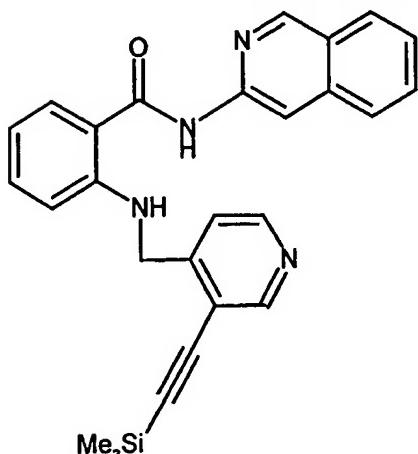
Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-morpholinocarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid



- [0053] Eine Mischung aus 40 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoësäureamid (0,1 mmol) und 9 µl (0,1 mmol) Morphin in 1 ml Dimethylformamid wird portionsweise mit 34 mg (0,2 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 22°C wird eingeengt, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 1 molarer wäßriger Kaliumcarbonatlösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeengt. Farbloses Harz (38 mg, 81% der Theorie).
 1H-NMR (CDCl_3): 9.02 (s, 1H), 8.71 (br.s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1$, 1H), 8.36 (t, $J \approx 6.0$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93–7.82 (m, 2H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.50 (t, $J \approx 7.8$, 1H), 7.39 (d, $J = 6.1$, 1H), 7.28–7.20 (m, 1H), 6.73 (t, $J \approx 7.8$, 1H), 6.52 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.55 (d, $J = 6.0$, 2H), 3.79–3.62 (m, 8H).
 MS (EI): 467 (15%, $[\text{M} + \text{H}]^+$)

Beispiel 9

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-trimethylsilylethinylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid



5

10

15

20

25

30

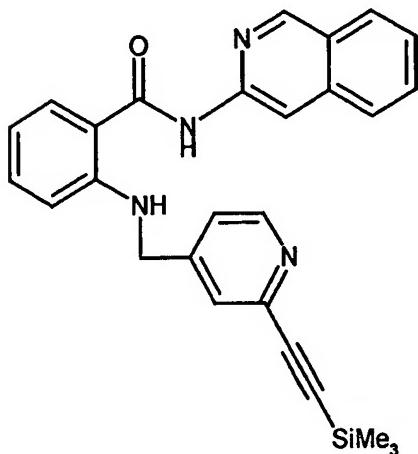
[0054] 108 mg (0,25 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-bromopyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid werden in 1 ml Dimethylformamid mit 1 ml Triethylamin, 5 mg (0,026 mMol) Kupfer-1-jodid, 9 mg (0,008 mMol) Palladiumtetra-kistrifphenylphosphin und 0,07 ml Trimethylsilylacetylen versetzt und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 3,5 Stunden auf 70°C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 40 ml Waser versetzt und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester : Hexan = 1 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 38 mg (33,6% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-trimethylsilylethinylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid als amorpher Feststoff.
 1H-NMR (d_6 -DMSO): 10.71 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9, 1H), 8.21 (br.t, J ≈ 6.1, 1H), 8.09 (d, J = 8.2, 1H), 7.92 (d, J = 8.0, 1H), 7.88 (d, J = 7.9, 1H), 7.74 (t, J ≈ 8.0, 1H), 7.57 (t, J ≈ 7.7, 1H), 7.40 (d, J = 5.1, 1H), 7.28 (t, J ≈ 7.5, 1H), 6.65 (t, J ≈ 7.7, 1H), 6.54 (d, J = 8.1, 1H), 4.58 (d, J = 6.0, 2H), 0.27 (s, 3H).
 MS (EI): 450 (105%, [M]⁺)

Beispiel 10

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-trimethylsilylethinylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid

35

[0055] In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 9 wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-trimethylsilylethinylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoësäureamid



40

45

50

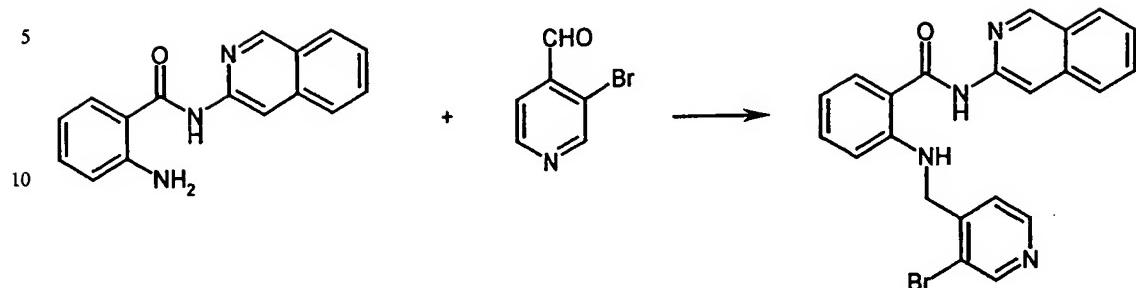
55

hergestellt.

60

65

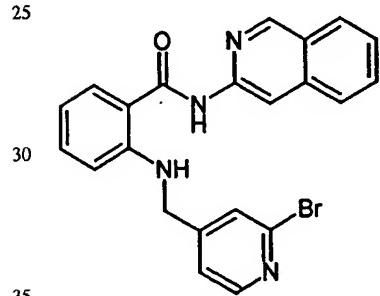
Beispiel A



[0056] 263 mg (1 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-aminobenzoësäureamid werden in 6 ml MeOH nacheinander mit 0,06 ml Eisessig, 298 mg (1,6 mMol) 3-Brom-pyridin-4-carbaldehyd (dargestellt nach Tetrahedron 2000, 347) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mg (1,6 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und weitere 24 Stunden gerührt. Man versetzt dann mit 50 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und saugt das ausgefallene Produkt ab. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid : Ethanol = 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid als Harz.

[0057] In analoger Verfahrensweise wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid erhalten.

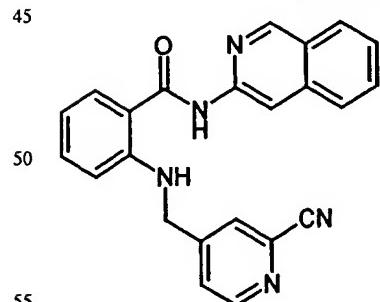
[0057] In analoger Verfahrensweise wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid hergestellt.



[0058] Das eingesetzte 3-Brom-pyridin-4-carbaldehyd wird nach Chem. Pharm. Bull. 1970, 38, 2446 hergestellt.

Beispiel B

N-[(Isochinolin-3-yl)-2-[2-cyanopyridin-4-yl-methylamino]-benzoësäureamid



[0059] 920 mg (2,5 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-pyridylmethyl)-aminobenzoësäureamid-N-oxid werden in einem Glasdruckgefäß nacheinander mit 20 ml Dimethylformamid nacheinander mit 760 mg (7,5 mMol) Triethylamin und 1,24 g (12,5 mMol) Trimethylsilylcyanid versetzt und dann für 10 Stunden auf 110°C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf ca 200 ml verdünnt und dreimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird zunächst über Kieselgel mit Essigester : Hexan = 1 : 1 und anschliessend nochmals über Kieselgel mit Dichlormethan : Ethanol = 100 : 2 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 132 mg (14% der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-2-cyanopyridylmethyl)amino-benzoësäureamid als Harz

[0060] Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

[0061] Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfundungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3 mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)
 Stammlösung B: g-33P-ATP 1 mCi/100 µl
 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10 mg/ml in Wasser

5

Lösung für Verdünnungen

10

Substratlösungsmittel: 10 mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid
 Enzymlösung: 120 mM Tris/HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadomoxid

Anwendungsbeispiel 1

15

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0062] In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10 µl Vol ATP Stammlösung A + 25 µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30 µpl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21 ml Substratlösungsmittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösungsmittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25 µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25 ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10 µl Stop-Lösung (250 mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1 M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazählern gemessen.

20

[0063] Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

[0064] Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR)	
	[mM]	10 ⁻⁹
3		

30

35

Anwendungsbeispiel 2

Cytochrom P450-Inhibition

40

[0065] Die Cytochrom P450-Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188–190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/Insektenzellen-exprimierten, humanen Cytochrom P 450 Isoenzymen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) durchgeführt.

[0066] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

45

Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme (IC₅₀, µM)

Cytochrom P450 Isoenzym	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Beispiel 2.54 der WO 00/27819	5,2	0,2	0,05	> 30	3,6
Beispiel 1					

50

55

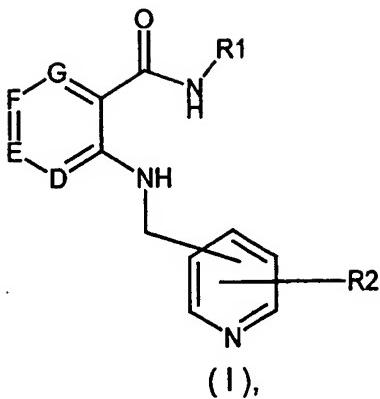
[0067] Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen.

60

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

65



in der

D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,

X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyloxy oder C₁₋₆-Carboxyalkyl steht,

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR¹⁰R¹¹ substituiertes C₃₋₁₀-Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R³, OR⁷, -R⁷ oder -PO(OR⁸)(OR⁹) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

R² für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy, Halo-C₁₋₆Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R³ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R³, -SCN, -PO(OR⁸)(OR⁹), -CH=CH-COR¹⁵ oder -C≡C-R⁶ steht,

R³ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ steht,

R⁴ für C_{1-C₆}-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R⁵ für C_{1-C₆}-Alkyl, C_{3-C₆}-Cycloalkyl oder Halo-C_{3-C₆}-Cycloalkyl steht,

R⁶ für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl, Tri-C_{1-C₆}-alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ oder -COR¹⁶ steht,

R⁷ für C_{1-C₁₂}-Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH₂)₂NR¹⁰R¹¹, -CH₂CN, oder -CH₂CF₃ steht,

R⁸ und R⁹ für Wasserstoff oder C_{1-C₆}-Alkyl stehen,

R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl, C_{3-C₆}-Cycloalkyl oder mit Halogen oder mit der Gruppe -OR¹⁴ oder -NR¹⁰R¹¹ substituiertes C_{1-C₆}-Alkyl oder C_{3-C₆}-Cycloalkyl stehen, oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹²)- enthalten kann,

R¹² für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl oder Aryl steht,

R¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_{1-C₆}-Alkyl, C_{1-C₆}-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R¹⁴ für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl oder C_{1-C₆}-Cycloalkyl steht und

R¹⁵ und R¹⁶ für Wasserstoff, C_{1-C₆}-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹

stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,

X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyloxy oder C₁₋₆-Carboxyalkyl steht,

R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R³, OR⁷, -R⁷ oder -PO(OR⁸)(OR⁹) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

R² für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁₋₆Alkyl, C₁₋₆Alkoxy, Halo-C₁₋₆Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R³ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R³, -SCN, -PO(OR⁸)(OR⁹), -CH=CH-COR¹⁵ oder -C≡C-R⁶ steht,

R³ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹ steht,

R⁴ für C_{1-C₆}-Alkyl, Aryl oder Hetaryl steht,

R^5 für $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder $\text{Halo-}C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,	
R^6 für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $\text{Tri-}C_{1\text{-}6}\text{-alkylsilyl}$, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $-\text{COR}^{16}$ steht,	
R^7 für $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}$ steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ steht,	5
R^8 und R^9 für Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ stehen,	
R^{10} und R^{11} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder mit Halogen oder mit der Gruppe $-\text{OR}^{14}$ oder $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ stehen, oder	
R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ -enthalten kann,	10
R^{12} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl steht,	
R^{13} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkoxy}$, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,	
R^{14} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_1\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ steht und	
R^{15} und R^{16} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.	15
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der	
D für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
E für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
F für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	20
wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,	
X für Wasserstoff oder Halogen steht,	
R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyloxy}$, Aralkyloxy, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$, Halo- $C_{1\text{-}6}\text{-alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{R}^3$, OR^7 , $-\text{R}^7$ oder $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ substituiertes Hetaryl steht,	25
R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkoxy}$, Halo- $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^3$ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe $-\text{COOR}^{13}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCN}$, $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, $-\text{CH=CH-COR}^{15}$ oder $-\text{C}\equiv\text{C-R}^6$ steht,	
R^3 für Hydroxy oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ steht,	30
R^4 für $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Hetaryl steht,	
R^5 für $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder Halo- $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,	
R^6 für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $\text{Tri-}C_{1\text{-}6}\text{-alkylsilyl}$, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $-\text{COR}^{16}$ steht,	
R^7 für $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}$ steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ steht,	35
R^8 und R^9 für Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ stehen,	
R^{10} und R^{11} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder mit Halogen oder mit der Gruppe $-\text{OR}^{14}$ oder $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ stehen, oder	
R^{10} und R^{11} gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ -enthalten kann,	40
R^{12} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl steht,	
R^{13} für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkoxy}$, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,	
R^{14} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_1\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ steht und	
R^{15} und R^{16} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.	45
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der	
D für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
E für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
F für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	50
G für die Gruppe $-\text{C-X}$ steht,	
X für Wasserstoff steht,	
R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyloxy}$, Aralkyloxy, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$, Halo- $C_{1\text{-}6}\text{-alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{R}^3$, OR^7 , $-\text{R}^7$ oder $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$ substituiertes Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin steht,	55
R^2 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$, $C_{1\text{-}6}\text{-Alkoxy}$, Halo- $C_{1\text{-}6}\text{-Alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^3$ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe $-\text{COOR}^{13}$, $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCN}$, $-\text{PO}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, $-\text{CH=CH-COR}^{15}$ oder $-\text{C}\equiv\text{C-R}^6$ steht,	
R^3 für Hydroxy oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ steht,	60
R^4 für $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder Hetaryl steht,	
R^5 für $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder Halo- $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ steht,	
R^6 für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $\text{Tri-}C_{1\text{-}6}\text{-alkylsilyl}$, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ oder $-\text{COR}^{16}$ steht,	
R^7 für $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}$ steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ steht,	65
R^8 und R^9 für Wasserstoff oder $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ stehen,	
R^{10} und R^{11} für Wasserstoff, $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ oder mit Halogen oder mit der Gruppe $-\text{OR}^{14}$ oder $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ substituiertes $C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$ oder $C_3\text{-}C_6\text{-Cycloalkyl}$ stehen, oder	

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹²)-enthalten kann,
R¹² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,
R¹³ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
R¹⁴ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Cycloalkyl steht und
R¹⁵ und R¹⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR¹⁰R¹¹
stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der
D für die Gruppe -C-X steht,
E für die Gruppe -C-X steht,
F für die Gruppe -C-X steht,
G für die Gruppe -C-X steht,
X für Wasserstoff steht,
15 R¹ für Isochinolin steht,
R² für Pyridin oder Thienyl oder für die Gruppe -COOR¹³, -CONR¹⁰R¹¹ oder -CH=CH-R⁶ steht,
R⁶ für Wasserstoff oder Tri-C₁₋₆-alkylsilyl steht,
R¹⁰ und R¹¹ für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, oder
R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam einen 6 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff-Atom enthalten kann und
20 R¹³ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht,
bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.

6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Verwendung bei Psoriasis, Kaposis Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstötungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, Hemmung der Reoocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

25 8. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel, gemäß den Ansprüchen 6 und 7, mit geeigneten Formulierungs und Trägerstoffen.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

30 10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 bei Psoriasis, Kaposis Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstötungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reoocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

40 45

50

55

60

65